

Dissertação – Artigo de Revisão Bibliográfica

Mestrado Integrado em Medicina

HIPERPARATIROIDISMO TERCIÁRIO

Ana Margarida de Almeida Castro Bastos

Orientador: Dr. Vítor Valente

Porto, Junho de 2015

ANA MARGARIDA DE ALMEIDA CASTRO BASTOS
HIPERPARATIROIDISMO TERCIÁRIO

Dissertação de Mestrado Integrado em Medicina
submetida ao Instituto de Ciências Biomédicas
Abel Salazar da Universidade do Porto

Ano letivo 2014/2015

Orientador: Dr. Vítor Valente

Categoria: Médico Especialista de Cirurgia Geral,
Chefe de Serviço de Cirurgia Geral no Centro
Hospitalar do Porto e Professor Associado
Convidado do Mestrado Integrado em Medicina
do ICBAS

Afiliação: Instituto de Ciências Biomédicas Abel
Salazar, Rua de Jorge Viterbo Ferreira nº 228,
4050-313 PORTO

Porto, Junho 2015

ÍNDICE

RESUMO.....	5
ABSTRACT	6
INTRODUÇÃO	7
PARATIROIDES E HIPERPARATIROIDISMO	8
HIPERPARATIROIDISMO TERCIÁRIO	9
ETIOLOGIA E PATOGÊNESE	9
MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E DIAGNÓSTICO	10
ABORDAGEM E TRATAMENTO	12
<i>Tratamento médico</i>	<i>12</i>
<i>Tratamento cirúrgico</i>	<i>14</i>
Indicações.....	14
Estudo pré-operatório.....	15
Técnicas cirúrgicas	16
Paratiroidectomia subtotal.....	16
Paratiroidectomia total com autotransplante	16
Monitorização intraoperatória da PTH.....	17
Criopreservação.....	18
Resultados do tratamento cirúrgico.....	18
Hiperparatiroidismo recorrente.....	19
Complicações.....	19
CONCLUSÃO	21
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	22

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1: Manifestações clínicas do HPT3.

Tabela 2: Indicações para paratiroidectomia em doentes com HPT3.

LISTA DE ABREVIATURAS

FGF 23 – Fator de crescimento de fibroblastos 23

HPT - Hiperparatiroidismo

HPT1 – Hiperparatiroidismo primário

HPT2 – Hiperparatiroidismo secundário

HPT3 – Hiperparatiroidismo terciário

KDIGO – *Kidney Disease – Improving Global Outcomes*

PTH – Hormona paratiroideia

RMN – Ressonância magnética nuclear

RESUMO

O hiperparatiroidismo terciário é uma doença endócrina caracterizada pela hipersecreção persistente de hormona paratiroideia em doentes com hiperparatiroidismo secundário prolongado submetidos a transplante renal bem sucedido para tratamento da doença renal crónica. Enquanto a maioria dos transplantados normaliza a secreção da hormona paratiroideia após restabelecimento da função renal, alguns doentes mantêm tecido paratiroideu hiperfuncionante. Consequentemente, os níveis séricos da hormona paratiroideia permanecem elevados. A persistência desta elevação provoca um aumento dos níveis séricos de cálcio, desencadeando um quadro clínico que inclui nefrolitíase, osteopenia e osteoporose.

A paratiroidectomia é a melhor forma de tratamento na resolução do hiperparatiroidismo terciário. As técnicas cirúrgicas descritas e mais utilizadas são a paratiroidectomia total com autotransplante ou a paratiroidectomia subtotal. Contudo, ainda não se chegou a um consenso no que diz respeito a qual o melhor procedimento.

Nesta dissertação faz-se uma revisão dos principais aspetos relacionados com o hiperparatiroidismo terciário desde o mecanismo fisiopatológico até ao diagnóstico e tratamento.

Palavras-chave: hiperparatiroidismo terciário, hormona paratiroideia, hipercalcemia, transplante renal, paratiroidectomia

ABSTRACT

Tertiary hyperparathyroidism is an endocrine disorder characterized by the persistent hypersecretion of parathyroid hormone in patients with longstanding secondary hyperparathyroidism who have undergone successful kidney transplantation to correct their chronic kidney disease. While most transplant recipients experience a return to normal parathyroid hormone secretion following restored renal functioning, some patients retain abnormally functioning parathyroid tissue that fails to resolve. Consequently, serum levels of parathyroid hormone remain elevated. This persistent elevation of parathyroid hormone raises serum calcium levels producing a constellation of debilitating symptoms including nephrolithiasis, osteopenia and osteoporosis.

Parathyroidectomy is the most successful treatment for resolving tertiary hyperparathyroidism. Surgical treatment has been either total parathyroidectomy with autotransplantation or subtotal parathyroidectomy. However, surgical consensus on the optimal procedure has not been reached.

This review studied the main aspects related to tertiary hyperparathyroidism from mechanism of pathogenesis to diagnosis and treatment.

Keywords: tertiary hyperparathyroidism, parathyroid hormone, hypercalcaemia, kidney transplantation, parathyroidectomy

INTRODUÇÃO

O hiperparatiroidismo (HPT) é uma das doenças que surge nos insuficientes renais em diálise. A incapacidade do rim insuficiente em converter a 25-hidroxivitamina D em 1,25-dihidroxivitamina D e a retenção de fósforo são as causas principais de hipocalcemia que por mecanismo de contra regulação estimula a secreção continuada de hormona paratiroideia (PTH). Esta secreção continuada, porque o estímulo se mantém, leva à hiperplasia das glândulas paratiroides.

Com um transplante renal bem sucedido nem sempre se reverte o hiperparatiroidismo secundário (HPT2), ou seja, não se dá a involução da hiperplasia das paratiroides. Especula-se então sobre a causa para o ganho de autonomia das paratiroides após um estímulo continuado. Denomina-se de hiperparatiroidismo terciário (HPT3) esta situação de autonomia das paratiroides, agora caracterizada pela ocorrência de hipercalcemia, semelhando o que ocorre no hiperparatiroidismo primário (HPT1).

Esta hipercalcemia pode, no entanto, resolver espontaneamente sendo aceitável esperar até um ano pela sua resolução. Numa percentagem variável, conforme os estudos, o HPT3 mantém-se com inerentes riscos de distúrbios no metabolismo ósseo, eventos cardiovasculares, disfunção do enxerto renal, entre outros.

A paratiroidectomia é apontada como sendo a melhor forma de tratamento de doentes com HPT3. No entanto, não há ainda evidência de qual o procedimento mais apropriado: paratiroidectomia subtotal ou total com autotransplante. Recentemente tem também sido utilizado cinacalcet no tratamento destes doentes, contudo tal ainda não é consensual. (1)

Esta dissertação tem pois como objetivo principal uma revisão sobre o HPT3, nomeadamente a fisiopatologia subjacente, manifestações clínicas, abordagem terapêutica (médica e cirúrgica) e outras particularidades de relevo. Para uma melhor contextualização do tema será primeiramente apresentada uma breve descrição anatomofisiopatológica do HPT.

Paratiroides e hiperparatiroidismo

Anatomicamente, é possível individualizar quatro glândulas paratiroides, ainda que um pequeno número de doentes possa apresentar três, cinco ou, ocasionalmente, mais glândulas. Estas são normalmente identificadas de acordo com a sua localização como direita ou esquerda, superior ou inferior.

As glândulas inferiores, tal como o timo, têm origem embriológica na terceira bolsa faríngea pelo que se encontram frequentemente adjacentes a este, localizadas no polo inferior da tiróide. As glândulas superiores, provenientes da quarta bolsa faríngea (tal como a tiróide), normalmente estão situadas acima da interseção da artéria tiroideia inferior com o nervo laríngeo recorrente. Contudo, podem apresentar localizações ectópicas, pelo que a exploração e identificação das glândulas paratiroides é de extrema importância na abordagem cirúrgica, como será referido mais à frente.

As glândulas paratiroides são as principais responsáveis pela regulação das concentrações extracelulares de cálcio, através da secreção de PTH que é regulada diretamente pelos níveis plasmáticos deste ião.

O aumento da concentração plasmática de cálcio provocado pela libertação de PTH ocorre através de três mecanismos: aumento da libertação de cálcio e fosfato a partir da matriz óssea; aumento da reabsorção de cálcio pelo rim; e aumento da produção renal de 1-25 dihidroxivitamina D-3 (calcitriol) que, por sua vez, aumenta a absorção intestinal de cálcio.

O HPT é caracterizado por uma secreção excessiva de PTH que resulta não só em hipercalcemia mas também fosfatúria, com consequente diminuição da concentração plasmática de fósforo.

O HPT pode ser dividido em primário, secundário e terciário. É comum que se analisem e investiguem em conjunto, ainda que sejam entidades fisiopatologicamente distintas, muitas vezes com apresentação clínica diferente. Não sendo do âmbito desta revisão o HPT1 e HPT2, aborda-se de seguida apenas o HPT3.

Hiperparatiroidismo Terciário

Etiologia e patogênese

O HPT3 corresponde atualmente a um estado de secreção aumentada de PTH após um HPT2 prolongado, resultando em hipercalcemia. Alguns autores reservam este termo para designar um HPT2 que persiste mesmo após transplante renal com sucesso (HPT persistente).

Após realização do transplante renal com sucesso, é de esperar que a produção normal de 1,25-dihidroxitamina D seja reestabelecida. Assim, os níveis séricos de PTH sofrem uma redução de cerca de 50% nos primeiros três a seis meses, continuando depois a diminuir gradualmente. No entanto, cerca de um terço dos doentes apresentaram níveis de PTH aumentados ($> 100\text{pg/mL}$) durante seis meses, sendo que em 20% dos doentes o aumento da PTH se manteve cinco anos após o transplante renal. A resolução espontânea da hipercalcemia provocada pelos níveis aumentados de PTH ocorre em cerca de 50% dos doentes ao fim de um ano. (2-7)

A hipofosfatemia pode ocorrer em cerca de 93% dos casos nas cinco semanas subsequentes ao transplante renal devido à sua eliminação urinária inapropriada. Por outro lado, a persistência de níveis elevados de PTH provoca uma diminuição da atividade do cotransportador sódio-potássio nos túbulos renais e consequente eliminação do fósforo. Recentemente tem sido levantada a questão do papel do fator de crescimento de fibroblastos 23 (FGF 23). Este regula a excreção renal de fósforo ao induzir a expressão de cotransportadores dependentes do sódio (GNAPi2a e NaPi2c). Nos doentes a realizar hemodiálise, os níveis séricos de FGF 23 são bastante elevados e começam a diminuir gradualmente após o transplante renal, o que sugere uma clearance eficaz. No entanto, em alguns casos, verifica-se uma persistência deste aumento de FGF 23 em doentes transplantados, o que pode contribuir para a eliminação de fósforo e hipofosfatemia. Normalmente há regressão deste quadro ao fim de um ano após o transplante e só em menos de 5% dos doentes é que a hipofosfatemia persiste. (2,8,9)

O HPT3 foi descrito em cerca de 50% dos doentes submetidos a transplante renal, mas a sua etiologia é ainda desconhecida. (10) Existem, no entanto, vários fatores que podem contribuir para a persistência de níveis altos de PTH, entre eles uma maior duração da diálise pré-transplante e a severidade do HPT2. Este último apresenta um papel fundamental, corroborando o argumento de que o grau de hiperplasia das paratiroides é o fator limitante, uma vez que se verifica regressão do processo proliferativo após transplante ou terapêutica médica. Um outro fator que pode influenciar o aparecimento de HPT3 é a

funcionalidade do enxerto renal, já que um enxerto não funcionante pode condicionar uma hiperprodução de PTH e hiperplasia das paratiroides. (2,11)

Apesar do aparecimento de adenomas poder estar associado à manutenção da hiperprodução de PTH após transplante renal, o HPT persistente é atualmente associado à hiperplasia e/ ou hipertrofia das paratiroides (normalmente envolvendo as quatro glândulas) já presente antes do transplante (iniciadas durante o período de diálise). A hiperplasia das paratiroides, um achado frequente nos doentes em diálise, é responsável pela evolução para formas mais graves do HPT2 e considerado um importante fator na perpetuação da doença após o transplante (12) Está também descrita a existência de uma diminuição da expressão de recetores sensíveis ao cálcio e de recetores da vitamina D o que aumenta a resistência aos mecanismos de controlo dos níveis de PTH. (13) Os tipos histológicos de hiperplasia, difusa ou nodular, podem determinar a evolução do HPT2. Estes dois tipos têm como característica a redução do número de recetores de vitamina D e cálcio presentes nas paratiroides. Porém o tipo nodular, de proliferação monoclonal, apresenta menor número de recetores quando comparado com o tipo difuso (14-16). Assim indivíduos em diálise que apresentam hiperplasia nodular são pouco propensos ao tratamento clínico do HPT2 e podem evoluir para o HPT3 após o transplante renal. Além disso, o rim transplantado pode não produzir quantidade suficiente de calcitriol capaz de inibir uma adicional proliferação de células paratiroideias (12)

Manifestações clínicas e diagnóstico

O diagnóstico e abordagem do HPT3 pressupõem a combinação dados clínicos e investigação laboratorial. Muitos dos doentes são assintomáticos sendo apenas detetadas alterações em estudo analítico e imagiológico. Como já referido anteriormente, estes doentes apresentam uma hipercalcemia decorrente da persistência de níveis de PTH aumentados. A hipercalcemia pós-transplante é resultante da ação de altas concentrações de PTH nos tecidos alvo, importante para a homeostasia do cálcio. As altas concentrações de PTH estimulam a produção renal de calcitriol, que por sua vez aumenta a absorção intestinal de cálcio e liberta concomitantemente o cálcio do esqueleto, através da ação osteoclástica. A própria ação da PTH sobre o enxerto em funcionamento aumenta a reabsorção tubular de cálcio contribuindo para a hipercalcemia. No entanto, essa hipercalcemia é insuficiente para suprimir a secreção da hormona pelas glândulas hiperplásicas. Embora a hipercalcemia seja considerada o mais importante marcador bioquímico do HPT pós-transplante renal, em alguns doentes transplantados, a disfunção paratiroideia traduz-se por normocalcemia e níveis elevados de PTH. A investigação laboratorial pode também demonstrar diminuição da 1,25-dihidroxitamina D e hipofosfatemia. (17) Esta está associada principalmente ao

aumento da excreção urinária de fósforo. Também a reduzida absorção intestinal de fósforo, observada em doentes transplantados renais, poder ser uma causa. Os fatores possivelmente envolvidos na perda urinária de fósforo e a sua reduzida absorção intestinal são o HPT pós-transplante, o déficit de calcitriol e a terapêutica imunossupressora (corticosteróides, ciclosporina). (12)

Variações no metabolismo ósseo são complicações frequentes em doentes pós-transplante renal e são importante causa de morbimortalidade. Doentes submetidos a transplante renal e que cursam com hipercalcemia apresentam maior perda de massa óssea – coluna lombar e colo do fémur-, quando comparados com doentes normocalcêmicos (18) Estes doentes têm dor óssea, aumento do risco de fratura, nefrolitíase, calcificação vascular e de tecidos moles ou mesmo alterações na funcionalidade do enxerto renal. Estudo imagiológico por radiografia ou densitometria óssea podem mostrar transformações compatíveis com osteopenia ou osteoporose. Para tal contribuem fatores como a pré-existência de osteodistrofia, a utilização de agentes imunossupressores, como por exemplo a ciclosporina A e uma função renal diminuída após o transplante. (17,19-21)

A pancreatite aguda é uma das complicações mais graves e difíceis de abordar no período inicial pós-transplante. Com uma incidência de 3% é caracterizada por uma mortalidade elevada, podendo mesmo chegar aos 70%. O HPT3 tem sido descrito como um dos fatores que favorecem o desenvolvimento desta entidade, ainda que não esteja bem esclarecido qual dos dois mecanismos, PTH elevada ou hipercalcemia, se encontra diretamente envolvido neste processo. (22, 23)

Tem também sido sugerido um papel importante da PTH na doença cardiovascular. Embora a evidência clínica seja ainda recente, esta mostra que os níveis de PTH podem afetar negativamente a distensibilidade arterial, tanto na hipertensão arterial essencial como nos indivíduos transplantados. (24, 25)

É ainda de referir a associação entre o HPT e o restabelecimento funcional do enxerto renal. Vários são os fatores implicados, entre eles a isquemia associada a hipoperfusão no dador, isquemia do enxerto e fármacos utilizados. (26)

O atraso na recuperação funcional, muitas vezes secundário a necrose tubular aguda, não é incomum e tem um papel determinante no tempo de recuperação do doente transplantado bem como na função renal a curto e longo prazo. A PTH pode levar a um aumento da entrada de cálcio através da membrana celular em alguns tecidos, o que poderia explicar a ação promotora de dano tubular no rim transplantado provocada pelos níveis elevados desta hormona. (27, 28)

Na Tabela 1 estão listadas algumas das possíveis manifestações clínicas do HPT3.

Tabela 1: Manifestações clínicas do HPT3. (1)

Mialgias	Alterações do estado mental	Dor óssea e articular	Nefrocalcinose e cálculos renais
Fraqueza muscular	Insónias	Fraturas patológicas	Calcificação de tecidos moles (calcinose tumoral, calcifilaxia, calcificação valvular e vascular)
Prurido	Diarreia	Doença ulcerosa péptica	Pancreatite

O estudo imagiológico do pescoço normalmente é desnecessário uma vez que o HPT3 resulta da hiperplasia das quatro paratiroides. No entanto, pode ser realizado no âmbito do estudo pré-operatório, principalmente quando se trata de uma reintervenção cirúrgica ou quando uma das glândulas se encontra em localização ectópica. (17)

Abordagem e tratamento

A abordagem dos doentes com HPT3, contrariamente aos doentes com HPT2, é predominantemente cirúrgica. Assim, de uma forma geral, estes doentes não fazem terapêutica médica.

Tratamento médico

Numa fase inicial após o transplante renal, os fármacos imunossuppressores utilizados podem favorecer a perda de matriz óssea e o aumento do risco de fratura.

Ainda que o tratamento médico não seja curativo no HPT3 e não esteja, geralmente, indicado, as guidelines KDIGO (Kidney Disease – Improving Global Outcomes) apontam a eventual utilidade da terapêutica com calcitriol, alfacalcidol e bifosfonatos na prevenção da diminuição da densidade mineral óssea no primeiro ano após o transplante renal. (17, 29-31)

Apesar de ser habitual a prescrição de suplementos de cálcio e análogos da vitamina D, nomeadamente o calcitriol, pré e numa primeira fase pós-transplante, esta é uma terapêutica maioritariamente dirigida para a prevenção de alterações ósseas associadas ao transplante (osteopenia e osteoporose) e não para o controlo do HPT3. (32)

Alguns estudos realizados para determinar o efeito da vitamina D e dos suplementos de cálcio no controlo do HPT persistente após transplante renal mostraram que uma terapêutica mais agressiva com estes fármacos teria alguma influência no controlo dos níveis de PTH apesar de levarem a um aumento dos níveis séricos de cálcio. (32) Foi também

evidenciada a eficácia dos bifosfonatos na prevenção da perda de matriz óssea e risco de fratura pós-transplante. (30, 31)

Contudo, não há ainda evidência suficiente de que este tipo de tratamento previna episódios de fratura óssea, podendo apresentar efeitos adversos importantes. (29)

Na ausência de maior evidência clínica, apenas pode ser sugerida, no caso de HPT persistente após transplante renal, terapêutica com derivados da vitamina D, desde que não exista hipercalcemia. No que diz respeito a dosagens e vias de administração, está descrito o uso de calcitriol tanto em dose diária (0,5-0,75 mg) como em bólus noturno (2-2,5 mg, duas vezes por semana). (26) Refira-se que esta terapêutica com calcitriol pode, em muitas situações, atrasar a intervenção cirúrgica uma vez que o doente se torna refratário à suplementação com vitamina D (calcitriol). (33)

Apesar de mostrar alguma eficácia no controlo dos níveis de PTH, o uso de análogos da vitamina D resultam frequentemente em hipercalcemia e hiperfosfatemia. (34)

Outras opções terapêuticas incluem os calcimiméticos, de que é exemplo o cinacalcet. Este fármaco produz o seu efeito de diminuição dos níveis séricos de PTH ativando alostericamente os recetores sensíveis ao cálcio das glândulas paratiroides, levando a um aumento da sensibilidade aos efeitos do cálcio extracelular. (1, 34)

O cinacalcet introduziu uma opção terapêutica viável no que diz respeito à diminuição eficaz dos níveis séricos de PTH em doentes com HPT2 em diálise, em situações de hipercalcemia resultante de carcinoma da paratiroide inoperável e em doentes com HPT1 nos quais a cirurgia está contraindicada. (34-38)

Dado o seu mecanismo de ação e farmacocinética favorável, este calcimimético tem sido cada vez mais prescrito em doentes com HPT3, estando relatado o controlo da doença e da hipercalcemia com baixa incidência de efeitos secundários. (5, 39-43)

Frequentemente, doentes com HPT3 propostos para cirurgia fazem previamente tratamento com calcimiméticos, pelo que estudos recentes tentaram averiguar a influência desta terapêutica na cinética intraoperatória da PTH. Concluíram que, apesar do cinacalcet ser determinante na diminuição acentuada dos níveis PTH durante a cirurgia, este não altera o protocolo de atuação, não tem qualquer impacto no sucesso da intervenção e, portanto, não afeta a eficácia da paratiroidectomia. (44)

O risco de hipocalcemia e aumento de calciúria com consequente nefrolitíase e nefrocalcinose devem ser tidos em conta. (1) Tem sido sugerido que os calcimiméticos aumentam o risco de rejeição ou mau funcionamento do enxerto renal, independentemente dos efeitos deletérios de um HPT prolongado que poderem estar associados à necessidade de cinacalcet. (45) De facto, estudos mostraram que os calcimiméticos podem afetar a função renal, exacerbando os sintomas associados ao mau funcionamento das paratiroides.

O uso destes fármacos pode, assim, conduzir a alterações na progressão do HPT3 anterior à cirurgia. (42) É também importante referir que alguns doentes não toleram a terapêutica com cinacalcet devido aos seus efeitos gastrointestinais e possíveis interações medicamentosas. (1)

Mesmo sendo uma terapêutica relativamente eficaz e segura, largamente difundida desde que o uso de cinacalcet foi introduzido em 2005, os sintomas hipercalcémicos dos doentes com HPT3 normalmente persistem. Ora a tentativa de resolução com uma abordagem médica não evita o tratamento cirúrgico, contribuindo para um arrastamento do quadro. Assim, doentes com doença sintomática devem ser orientados preferencialmente para a cirurgia de forma a obter imediata e permanentemente o controlo da hipercalcemia e dos sintomas associados. (34, 44, 45)

Tratamento cirúrgico

É bem sabido que o HPT2 pode persistir após transplante renal. Apesar dos recentes avanços na terapêutica médica, a paratiroidectomia vai ser necessária num número considerável de casos. O tratamento cirúrgico ocorre, segundo vários estudos, em cerca de 1 a 5% dos doentes com HPT3. Diálise de longa duração prévia ao transplante bem como a deteção de hiperplasia das paratiroides, particularmente a hiperplasia nodular, são fatores preditivos para a realização de paratiroidectomia no HPT3. (13, 46-48)

Indicações

Tal como acontece nos doentes em diálise com HPT2 avançado, também nos doentes com HPT3 a paratiroidectomia surge como um tratamento de sucesso na resolução deste quadro. (1)

A determinação do momento de decisão de cirurgia é difícil uma vez que esta deveria ser realizada o mais precocemente possível quando deixa de haver resposta ao tratamento médico, antes que se produzam as alterações esqueléticas e calcificações vasculares (que não sofrem regressão após tratamento cirúrgico). (1)

No entanto, as indicações para a sua realização bem como o *timing* da cirurgia são problemáticas a ter em conta uma vez que a hipercalcemia pode resolver espontaneamente no primeiro ano pós-transplante. (1)

As indicações para paratiroidectomia em doentes com HPT3 encontram-se designadas na Tabela 2.

Tabela 2: Indicações para paratiroidectomia em doentes com HPT3. (1, 17, 49)

Hipercalcemia severa: cálcio sérico > 11,5 ou 12 mg/dL
Hipercalcemia persistente: cálcio sérico > 10,2 mg/dL, 3 a 12 meses após cirurgia
Osteopenia severa: baixa densidade mineral óssea
Sintomas de HPT: <ul style="list-style-type: none"> • Fadiga • Prurido • Dor óssea ou fratura patológica • Doença ulcerosa péptica • Alterações do estado mental • História de cálculos renais

São também apontadas como indicações para cirurgia a excreção renal de fósforo (incluindo hipofosfatemia), aumento da paratiroide (> 500 mg) em avaliação por ecografia, deterioração da função renal após transplante, nefrocalcinose do enxerto renal e calcificação vascular (responsável por calcifilaxia - necrose isquémica periférica). (1, 12, 48)

Estudo pré-operatório

O estudo imagiológico pré-operatório é ainda controverso pelo que não é habitualmente realizado antes de uma primeira intervenção. (17, 50)

Contudo, é fundamental numa situação de reintervenção cirúrgica por recidiva do HPT por presença de tecido paratiroideu residual funcionante. Vai permitir uma exploração cirúrgica mais limitada, podendo ainda evidenciar a presença de glândulas ectópicas. (17, 50) Ainda assim, nos doentes com HPT3, a capacidade das técnicas imagiológicas utilizadas (cintigrafia com ^{99m}Tc -sestamibi, ecografia ou ressonância magnética RMN) em identificar glândulas ectópicas é limitada. (51)

Numa análise a doentes com HPT3, a localização de glândulas ectópicas com cintigrafia, ecografia ou RMN não foi demonstrada em nenhum caso apesar de terem sido identificadas paratiroides ectópicas em 32% dos doentes em estudo no momento da cirurgia. (52)

O HPT3 resulta de uma hiperplasia das quatro paratiroides. Ora a sensibilidade de exames imagiológicos como a cintigrafia com ^{99m}Tc -sestamibi e a ecografia mostrou-se reduzida em doentes com atingimento múltiplo das paratiroides. (53)

Num estudo que envolveu doentes com HPT3, a cintigrafia com ^{99m}Tc -sestamibi não conseguiu identificar todas as paratiroides hiperfuncionantes em todos os casos. Outra investigação evidenciou que a sensibilidade de um estudo pré-operatório com cintigrafia e

ecografia em doentes com diagnóstico precoce de HPT3 era de 9% e 67%, respetivamente. (52)

Um outro aspeto importante e que joga a favor da não realização de estudo imagiológico pré-operatório prende-se com o facto da abordagem cirúrgica não sofrer qualquer alteração independentemente dos resultados obtidos após esse estudo., já que a exploração bilateral da região cervical é um procedimento *standard* nos doentes com HPT3.

Técnicas cirúrgicas

A abordagem cirúrgica do HPT3 pode ser feita usando uma de duas técnicas: paratiroidectomia subtotal ou paratiroidectomia total com autotransplante. (17)

A escolha do procedimento cirúrgico a realizar é normalmente dependente da preferência do cirurgião uma vez que não existe consenso na literatura sobre a opção cirúrgica preferencial. (54-56)

Paratiroidectomia subtotal

A paratiroidectomia subtotal consiste na ressecção de três paratíroides e metade da quarta (3 ½ glândulas), deixando *in situ* um remanescente glandular a nível cervical, estando associada a uma redução do risco de hipocalcemia. O tecido remanescente deverá ter cerca de três vezes o tamanho normal de uma paratíroide, devendo ser proveniente de uma glândula não nodular. (17, 57, 58)

Paratiroidectomia total com autotransplante

A paratiroidectomia total consiste na extração das quatro paratíroides com ressecção de possíveis glândulas supranumerárias para evitar a recorrência do HPT tendo em conta o forte estímulo hipocalcémico a que o tecido supranumerário ficaria sujeito. (57,59)

Para além da exérese das paratíroides, desta técnica também faz parte o autotransplante, normalmente no antebraço não dominante. Este procedimento consiste na colocação de um fragmento de uma das glândulas, com aspeto mais normal possível, no esternocleidomastoideu ou no antebraço. Normalmente o autotransplante é feito no antebraço pela facilidade de acesso futuro em caso de recorrência da doença. Assim a reintervenção no antebraço pode ser realizada com anestesia local sendo uma técnica de execução mais fácil e com menor morbilidade do que uma reexploração cervical. O tecido paratíroideu, com cerca de 1 a 2 mm, é colocado em pequenos aglomerados no interior do músculo. Ao fim de quatro a seis semanas é de esperar que o tecido transplantado esteja funcionante. Até lá, o doente irá necessitar de suplementação de cálcio e vitamina D (calcitriol) e, ocasionalmente, de cálcio endovenoso. (57, 60)

A timectomia pode ser realizada conjuntamente quer com a paratiroidectomia total quer com a paratiroidectomia subtotal, de forma a reduzir o risco de recorrência, já que glândulas ectópicas são frequentemente encontradas com o timo. Alguns autores só usam este procedimento se uma das glândulas inferiores não for encontrada ou quando uma intervenção radioguiada sugere um aumento de atividade nas proximidades da área do timo. (17)

A juntar a estas duas tradicionais abordagens cirúrgicas, refira-se a ressecção parcial (*“limited or less-than-subtotal parathyroid resection”*) em alguns doentes selecionados com uma ou duas glândulas “doentes”, mas que é controversa. (47, 52)

Paratiroidectomia total sem autotransplante

A persistência de HPT após a realização dos procedimentos acima descritos, poderá ser explicado pela frequente existência de vestígios embrionários paratiroideus demasiado pequenos ou ectópicos. Este facto justificaria uma paratiroidectomia sem autotransplante. (55)

Nos dois primeiros procedimentos é feita a criopreservação das glândulas extraídas para serem utilizadas em caso de hipoparatiroidismo definitivo, como será explicado mais à frente. (61) No entanto, a necessidade de implantação de tecido criopreservado tem vindo a diminuir tendo em conta a escassa frequência de casos de hipotiroidismo definitivo. Assim, a indicação para implantação de paratiroides criopreservadas é bastante limitada e a sua utilização pouco frequente, sendo a percentagem de êxito (normocalcemia) inferior a 23%. (61-63)

Paratiroidectomia radioguiada

Alguns autores creem que a aplicação de técnicas cirúrgicas radioguiadas pode facilitar a abordagem intraoperatória de doentes com HPT3. Aos doentes é injetado 10 mCi de ^{99m}Tc-sestamibi uma a duas horas antes da cirurgia e uma sonda gama é então utilizada para localizar tecido paratiroideu. (64, 65)

Monitorização intraoperatória da PTH

A PTH é um péptido com 84 aminoácidos e com uma semivida muito curta, de 2 a 4 minutos. Apesar da sua monitorização intraoperatória e diminuição do seu valor em mais de 50% indiciar uma taxa de cura de cerca de 95% em doentes com HPT1, no HPT3 esta é mais complexa, devido à eventual deterioração da função renal e atraso na depuração da PTH pelo rim. (66)

Vários estudos têm sido realizados tentando realçar a utilidade da monitorização da PTH intraoperatória (PTHIO), alterando o tempo da sua medição definido no critério de Miami proposto para o HPT1 (10 minutos). (17) Por exemplo, num estudo de D. Pulgar et al foi demonstrado que, em doentes com HPT3, uma diminuição da PTHIO, aos 30 minutos, maior ou igual a 75% do valor basal foi preditiva de cura em 100% dos casos. (57)

Contudo, e de acordo com a evidência atualmente disponível, não existe ainda consenso de que o nível de descida da PTHIO prediz eficientemente a cura cirúrgica dos doentes com HPT3. (57)

Criopreservação

Em qualquer doente submetido a paratiroidectomia total ou subtotal, independentemente da etiologia do HPT, a criopreservação de tecido paratiroideu deve ser obrigatória. Esta técnica consiste no congelamento do tecido paratiroideu em nitrogénio líquido. O tecido criopreservado pode, mais tarde, ser descongelado e usado em autoenxertos, se necessário. (67)

As taxas de sucesso dos autoenxertos de tecido criopreservado são variáveis conforme a literatura, mas são sempre inferiores aos enxertos imediatos e feitos com tecido “fresco”. Num estudo de avaliação da funcionalidade a longo prazo do tecido criopreservado, cerca de 60% dos autoenxertos foram funcionantes até determinado nível; no entanto, menos de 50% dos doentes apresentaram tecido completamente funcionante. Há também evidência de que a duração da preservação é fator preditivo da falência do enxerto e de que autoenxertos não funcionantes ocorrem após dois anos de criopreservação. (67)

Resultados do tratamento cirúrgico

Em doentes com HPT3, as taxas de sucesso após cirurgia são altas, tendo sido observados resultados semelhantes após paratiroidectomia subtotal quando comparados a paratiroidectomia total com autotransplante.

Em várias revisões, muitas com longos *follow-up*, mais de 94 % de doentes com HPT3, alcançaram cura bioquímica com base nos valores séricos de cálcio total depois de paratiroidectomia subtotal, apesar de um estudo ter reportado que apenas 71 % dos doentes tinham também normalizado os níveis de PTH. (47, 51, 52) Para além disso, os sintomas melhoraram em mais de 90% dos doentes com HPT3 tratados com paratiroidectomia subtotal (47)

A hipofosfatemia normalmente normaliza rapidamente depois da intervenção cirúrgica. (1)

Hiperparatiroidismo recorrente

Depois de uma cirurgia para tratamento de HPT3 a gestão de um HPT recorrente é desafiadora para o cirurgião. O HPT recorrente deve-se a uma inadequada ressecção e/ou existência de uma glândula ectópica ou supranumerária e requer nova intervenção. As taxas de recorrência de qualquer das técnicas cirúrgicas usadas no HPT3 são semelhantes e vão de 0% a 8%, estando aumentadas em doentes com hiperplasia nodular ou reaparecimento de doença renal crónica. (47, 52)

Nestes doentes poderá ter utilidade o estudo pré-operatório de localização de tecido paratiroideu funcionante. Os resultados das técnicas usadas - cintigrafia com ^{99m}Tc -sestamibi, ecografia ou RMN – atingem os 100 %. (52)

Se os exames imagiológicos do pescoço e antebraço falham na identificação da localização de tecido ativo, deve fazer-se colheita de sangue nos dois braços (veias antecubitais) para determinação da PTH e respetivo gradiente. O gradiente da PTH é definido pela razão entre PTH do braço com o enxerto e o valor de PTH obtido no braço sem enxerto. Um gradiente de 20:1 (normal 2:1) sugere hiperplasia do enxerto do antebraço. Aos doentes que foram submetidos a paratiroidectomia total com autoenxerto pode ser feita pequena cirurgia com anestesia local ou regional evitando assim os riscos de uma reintervenção cervical, como por exemplo atingimento do nervo laríngeo. (1, 17)

Complicações

O risco de hipocalcemia pós-operatória deve ser considerado em doentes submetidos a paratiroidectomia. Geralmente o cálcio sofre uma diminuição no pós-operatório imediato e normaliza nas primeiras 48 a 72 horas.

Uma acelerada remineralização óssea (*hungry bone syndrome*) e um atraso no aumento da função do enxerto ou da restante glândula aumentam o risco de hipocalcemia transitória. Esta é observada em 15 a 30 % dos doentes. (17, 47, 52)

Hipocalcemia severa ou permanente, requerendo admissão ou readmissão para tratamento com cálcio intravenoso e vitamina D, também pode ocorrer, mas menos frequentemente (entre 0 a 7% dos doentes). (47, 51, 52)

A terapêutica de reposição de cálcio em doentes com HPT3 é iniciada quando os níveis séricos são inferiores a 8 mg/dL ou quando os doentes apresentam sintomas de hipocalcemia (confusão, perturbação de memória, dores musculares, parestesias, espasmos musculares). (68)

Normalmente, a suplementação oral de cálcio, feita com carbonato de cálcio, é suficiente para controlar a hipocalcemia, sendo ajustada de forma a obter níveis séricos de cálcio entre 8 a 9 mg/dL. Contudo, se o nível plasmático da fração óssea da fosfatase

alcalina antes da paratiroidectomia for superior a 500 UI/L, é de esperar que haja uma acelerada remineralização óssea pós-operatória (sugestiva de *hungry bone syndrome*). Caso tal se verifique poderá ser necessária suplementação intravenosa de cálcio. (68)

A necessidade de reimplantação de tecido preservado por criopreservação foi referida por alguns autores em cerca de 7 % dos doentes. (69)

O atingimento do nervo laríngeo recorrente ocorre só em cerca de 1% dos casos. (47, 48, 52)

Outras complicações, como infeções de feridas cirúrgicas, hematomas, deiscência e mesmo morte, foram descritas mas são raras. Arritmias cardíacas, gota ou pseudogota, pancreatite e falência renal podem acontecer secundariamente a hipocalcemia ou hipoparatiroidismo, embora sejam extremamente raras. (17)

Conclusão

Apesar dos avanços no tratamento médico e cirúrgico, a incidência do HPT3 está em crescimento devido ao aumento da incidência e prevalência da doença renal crónica.

Está claro que o impacto clínico do HPT3 em doentes submetidos a transplante renal não pode limitar-se às interações com o metabolismo ósseo. Assim, a precisão do diagnóstico bem como a abordagem terapêutica devem ter em consideração as potenciais implicações clínicas.

O principal fator determinante do HPT3 é o grau de persistência do HPT2, cuja severidade pode ser influenciada pelo tempo de diálise e falência das terapêuticas médicas.

Embora esteja descrito na literatura tratamento médico do HPT3 com suplementação de cálcio, vitamina D e, mais recentemente, o uso de calcimiméticos (cinacalcet), não há evidência clínica suficientemente forte que favoreça a sua utilização, pelo que este é um tópico altamente controverso e que necessita ainda de investigação.

Portanto, de forma a preservar a função do enxerto renal e evitar os efeitos lesivos da calcificação sistémica, o tratamento cirúrgico impõe-se como a principal estratégia a seguir para a resolução do HPT3.

A abordagem cirúrgica do HPT3 é segura e eficaz na correção da desmineralização óssea e distúrbios metabólicos, havendo melhoria da sintomatologia e da qualidade de vida. Deve ser o mais precoce possível e individualizada relativamente à condição clínica do doente, ainda que as evidências encontradas na literatura atual relativamente aos critérios de seleção e indicação para paratireoidectomia sejam inconsistentes.

Os procedimentos cirúrgicos mais comuns nestes doentes são a paratireoidectomia subtotal ou total com autotransplante de tecido paratireoideu no antebraço não dominante.

Técnicas como monitorização da PTHIO e cirurgia radioguiada constituíram um avanço destes procedimentos cirúrgicos, tendo contribuído para a diminuição dos tempos operatórios.

Futuros progressos na gestão cirúrgica destes doentes vão provavelmente requerer consenso para elaboração de *guidelines* bem como estudos multinstitucionais.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- (1) Tominaga Y. Surgical and Medical Management of Tertiary Hyperparathyroidism. *World Journal of Endocrine Surgery* 2010; 2(3):105-109.
- (2) Copley JB, Wuthrich RP. Therapeutic management of post-kidney transplant hyperparathyroidism. *Clin transplant* 2010; 1-16.
- (3) Bonarek H, Merville P, Bonarek M et al. Reduced parathyroid functional mass after successful kidney transplantation. *Kidney Int* 1999; 56: 642–49.
- (4) Evenepoel P, Claes K, Kuypers D et al. Natural history of parathyroid function and calcium metabolism after kidney transplantation: a single-centre study. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 1281–87.
- (5) Guerra R, Auyanet I, Fernández EJ et al. Hypercalcemia secondary to persistent hyperparathyroidism in kidney transplant patients: analysis after a year with cinacalcet. *J Nephrol* 2011; 24: 78–82.
- (6) Giannini S, Sella S, Silva Netto F et al. Persistent secondary hyperparathyroidism and vertebral fractures in kidney transplantation: role of calcium-sensing receptor polymorphisms and vitamin D deficiency. *J Bone Miner Res* 2010; 25: 841–48.
- (7) López V, Toledo R, Sola E et al. Treatment with cinacalcet in 29 kidney transplant patients with persistent hyperparathyroidism. *Transplant Proc* 2009; 41: 2394–95.
- (8) Ghanekar H, Welch BJ, Moe OW, et al. Postrenal transplantation hypophosphatemia: A review and novel insights. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2006; 15:97-104.
- (9) Evenepoel P, Meijers BKI, Jonge H, et al, Recovery of hyperphosphatemia and renal phosphorus wasting one year after successful renal transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3:1829-36.
- (10) Apaydin S, Sariyar M, Erek E, Ataman R, Yiğitbaş R, Hamzaoğlu I, Serdengeçti K, Ulkü U. Hypercalcemia and hyperparathyroidism after renal transplantation. *Nephron* 1999; 81: 364-365.
- (11) Veighey K, Cunningham J. Renal bone disease. *Medicine* 2011; 39(7): 417–20.

- (12) Lima SM, Lobão RS, Pestana JOM, Draibe SA, Carvalho AB. Hyperparathyroidism after kidney transplantation: a review. *J Bras Nefrol* 2002; 24(4):187-93.
- (13) Taniguchi M, Tokumoto M, Matsuo D, et al. Persistent hyperparathyroidism in renal allograft recipients: Vitamin D receptor, calciumsensing receptor, and apoptosis. *Kidney Int* 2006; 70:363-70.
- (14) Fukagawa M. Cell biology of parathyroid hyperplasia in uremia. *Am J Med Sci* 1999; 317:377.
- (15) Fukuda N, Tanaka H, Tominaga Y, Fukagawa M, Kurogawa K, Seino Y. Decreased 1,25 dihydroxyvitamin D3 receptor density is associated with a more severe form of parathyroid hyperplasia in chronic uremic patients. *J Clin Invest* 1993; 92:1436.
- (16) Gogussev J, Duchambon P, Hory B, Giovannini M, Goreau Y, Sarfati E, Drüeke TB. Depressed expression of calcium receptor in parathyroid gland tissue of patients with hyperparathyroidism. *Kidney Int* 1997; 51:328.
- (17) Pitt SC, Sippel RS, Chen H. Secondary and Tertiary Hyperparathyroidism, State of the Art Surgical Management. *Surg Clin North Am* 2009; 89(5): 1227–1239.
- (18) Settenberg I, Sandberg J, Elinder CG, Nordenström J. Bone demineralization after renal transplantation: contribution of secondary hyperparathyroidism manifested by hypercalcaemia. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11:1825.
- (19) Malluche HH, Monier-Faugere MC, Herberth J. Bone disease after renal transplantation. *Nat. rev. nephrol* 2010; 6:32-40.
- (20) Julian BA, Laskow DA, Dubovisky J, Dubovisky EV, Curtis J, Quarles D. Rapid loss of vertebral mineral density after renal transplantation. *N Engl J Med* 1991; 325:544.
- (21) Stewart PJ, Green OC, Stern PH. Ciclosporine A inhibits calcemic hormone: induced bone resorption *in vitro*. *J Bone Miner Res* 1986; 1:285.
- (22) Stephani J, Akinli AS, von Figura G et al. Acute Pancreatitis in a Patient with Hypercalcemia due to Tertiary Hyperparathyroidism. *Z Gastroenterol* 2011; 49: 1263–66.
- (23) Egea Valenzuela J, Belchí Segura E, Sánchez Torres A, Carballo Alvarez F. Acute pancreatitis associated with hypercalcemia. A report of two cases. *Rev Esp Enferm Dig* 2009; 101: 65–69.

- (24) Taylor EN, Curhan GC, Forman JP. Parathyroid hormone and the risk of incident hypertension. *J Hypertens* 2008; 26: 1390–94.
- (25) Kosch M, Hausberg M, Barenbrock M et al. Arterial distensibility and pulse wave velocity in patients with primary hyperparathyroidism before and after parathyroidectomy. *Clin Nephrol* 2001; 55: 303–8.
- (26) Gioviale MC, Bellavia M, Damiano G, Lo Monte AI. Post-transplantation tertiary hyperparathyroidism. *Ann Transplant* 2012; 17(3): 111-119.
- (27) Tang H, Viola HM, Filipovska A, Hool LC. Ca(v). 1.2 calcium channel is glutathionylated during oxidative stress in guinea pig and ischemic human heart. *Free Radic Biol Med* 2011; 51: 1501–11.
- (28) Li MH, Inoue K, Si HF, Xiong ZG. Calcium-permeable ion channels involved in glutamate receptor-independent ischemic brain injury. *Acta Pharmacol Sin* 2011; 32: 734–40.
- (29) KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD). *Kidner Int* (76) Suppl 2009; 113:1-140.
- (30) Torregrosa JV, Fuster D, Monegal A, et al. Efficacy of low doses of pamidronate in osteopenic patients administered in the early postrenal transplant. *Osteoporos Int* 2010.
- (31) Walsh SB, Altmann P, Pattison J, et al. Effect of pamidronate on bone loss after kidney transplantation: A randomized trial. *Am J Kidney Dis* 2009; 53:856-65.
- (32) Drüeke TB. Treatment of secondary hyperparathyroidism with vitamin D derivatives and calcimimetics before and after start of dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17(S11): 20–22.
- (33) Susan CP, Rebecca SS, Herbert C. Secondary and Tertiary Hyperparathyroidism, State of the Art Surgical Management. *Surg Clin N Am* 2009; 89:1227–1239.
- (34) Goodman WG. Calcimimetics: a remedy for all problems of excess parathyroid hormone activity in chronic kidney disease? *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2005; 14:355–60.
- (35) Silverberg SJ, Rubin MR, Faiman C, Peacock M, Shoback DM, Smallridge RC, Schwanauer LE, Olson KA, Klassen P, Bilezikian JP. Cinacalcet hydrochloride reduces the serum calcium concentration in inoperable parathyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92:3803-08.

- (36) Cunningham J, Danese M, Olson K, et al. Effect of the calcimimetic cinacalcet HCl on cardiovascular disease, fracture, and healthy-related quality of life in secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int* 2005; 68:1793-1800.
- (37) Barman Balfour JA, Scott LJ. Cinacalcet hydrochloride. *Drugs* 2005; 65:271–81.
- (38) de Francisco AL. Cinacalcet HCl: a novel therapeutic for hyperparathyroidism. *Expert Opin Pharmacother* 2005; 6:441–52.
- (39) Lopez V, Toledo R, Sola E, et al. Treatment with cinacalcet in 29 kidney transplant patients with persistent hyperparathyroidism. *Transplant Proc* 2009; 41:2394-95.
- (40) Carrasco FR, Perez-Flores I, Calvo N, et al. Treatment of persistent hyperparathyroidism in renal transplant patients with cinacalcet improves control of blood pressure. *Transplant Proc* 2009; 41:2385-87.
- (41) Wüthrich RP, Martin D, Bilezikian JP. The role of calcimimetics in the treatment of hyperparathyroidism. *Eur J Clin Invest* 2007; 37:915–22.
- (42) Kruse AE, Eisenberger U, Frey FJ, Mohaupt MG. The calcimimetic cinacalcet normalizes serum calcium in renal transplant patients with persistent hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20:1311–4.
- (43) Jean G, Vanel T, Terrat JC, Hurot JM, Lorriaux C, Mayor B, et al. Treatment of secondary hyperparathyroidism resistant to conventional therapy and tertiary hyperparathyroidism with Cinacalcet: an efficiency strategy. *Nephrol Ther* 2010; 6:105–10.
- (44) Somnay YR, Weinlander E, Schneider DF, Sippel RS, Chen H. The effect of cinacalcet (Sensipar®) on intraoperative findings in tertiary hyperparathyroidism patients undergoing parathyroidectomy. *Surgery* 2014; 156(6): 1308–1314.
- (45) Yang RL, Freeman K, Reinke CE, Fraker DL, Karakousis GC, Kelz RR, et al. Tertiary hyperparathyroidism in kidney transplant recipients: characteristics of patients selected for different treatment strategies. *Transplantation* 2012; 94:70–6.
- (46) Hamidian Jahromi A, Roozbeh J, Raiss-Jalali GA, et al. Risk factors of postrenal transplant hyperparathyroidism. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2009; 20(4):573-76.
- (47) Kilgo M, Pirsch J, Warner T, et al. Tertiary hyperparathyroidism after renal transplantation: surgical strategy. *Surgery* 1998; 124:677.

- (48) Triponez F, Clark O, Vanrenthegem Y, et al. Surgical treatment of persistent hyperparathyroidism after renal transplantation. *Ann Surg* 2008; 248:18.
- (49) Park JH, Kang SW, Jeong JJ, Nam KH, Chang HS, Chung WY, Park CS. Surgical treatment of tertiary hyperparathyroidism after renal transplantation: A 31-year experience in a single institution. *Endocrine Journal* 2011, 58 (10), 827-833.
- (50) Lai EC, Ching AS, Leong HT. Secondary and tertiary hyperparathyroidism: role of preoperative localization. *ANZ J Surg* 2007; 77 (10): 880-2.
- (51) Milas M, Weber C. Near-total parathyroidectomy is beneficial for patients with secondary and tertiary hyperparathyroidism. *Surgery* 2004; 136:1252.
- (52) Kebebew E, Duh Q, Clark O. Tertiary hyperparathyroidism: histologic patterns of disease and results of parathyroidectomy. *Arch Surg* 2004; 139:974.
- (53) Hacıyanlı M, Lal G, Morita E, et al. Accuracy of preoperative localization studies and intraoperative parathyroid hormone assay in patients with primary hyperparathyroidism and double adenoma. *J Am Coll Surg* 2003; 197:739.
- (54) Hsieh TM, Sun CK, Chen YT, Chou FF. Total parathyroidectomy versus subtotal parathyroidectomy in the treatment of tertiary hyperparathyroidism. *Am Surg* 2012; 78 (5): 600-6.
- (55) Nicholson ML, Veitch PS, Feehally J. Parathyroidectomy in chronic renal failure: comparison of three operative strategies. *J R Coll Surg Edinb* 1996; 41 (6): 382-7.
- (56) Schneider R, Slater EP, Karakas E, Bartsch DK, Schlosser K. Initial parathyroid surgery in 606 patients with renal hyperparathyroidism. *World J Surg* 2012; 36 (2): 318-26.
- (57) Pulgar D, Jara A, González G, González H. Tratamiento quirúrgico del hiperparatireoidismo asociado a insuficiencia renal crónica. *Rev Med Chile* 2015; 143: 190-196.
- (58) Parathyroid Surgery - Special Situations. [Internet] [Citado em 2015 Maio 29, pelas 17h] Disponível em: <http://www.endocrinesurgeon.co.uk/index.php/parathyroid-surgery-special-situations>.
- (59) Gonçalves et al. Cirurgia do Hiperparatireoidismo. *Rev. Col. Bras. Cir.* 2001; 29 (3).

- (60) Corrêa PHS. Tratamento Cirúrgico do Hiperparatireoidismo. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2006; 50 (5).
- (61) Perinetti HA. Hiperparatiroidismo primario, secundario y terciario: actualización. *Revista Médica Universitaria* 2005; 1(1).
- (62) Cacciotolo JA, Farley DR, van Heerden JA, Grant C S Thompson BG, Sterioff SS. The current role of oparathyroid cryopreservation and autotransplantation in parathyroid surgery: An institutional experience. *Surgery* 1997; 122:1062-1067.
- (63) Kaye M, Rosenthal L, Hill RO, Tabah RJ. Long-term outcome following total parathyroidectomy in patients with end stage renal disease. *Clin Nephrol* 1993; 39: 192-197.
- (64) Chen H, Mack E, Starling J. Radioguided parathyroidectomy is equally effective for both adenomatous and hyperplastic glands. *Ann Surg* 2003; 238:332.
- (65) Somnay YR, Weinlander E, Alfhefdi A, Schneider D, Sippel RS, Chen H. Radioguided parathyroidectomy for tertiary hyperparathyroidism. *J Surg Res* 2015; 195(2): 406–411.
- (66) Ohe MN et al. Intraoperative PTH cutoff definition to predict successful parathyroidectomy in secondary and tertiary hyperparathyroidism. *Braz J Otorhinolaryngol* 2013; 79(4):494-9.
- (67) Cohen M, Dilley W, Wells SJ, et al. Long-term functionality of cryopreserved parathyroid autografts: a 13-year prospective analysis. *Surgery* 2005; 138:1033.
- (68) Tominaga Y. Surgical treatment of secondary hyperparathyroidism due to chronic kidney disease. *Upsala J Med Sci* 2006; 111(3):277-92.
- (69) Kerby J, Rue L, Blair H, et al. Operative treatment of tertiary hyperparathyroidism: a single-center experience. *Ann Surg* 1998; 227:878.